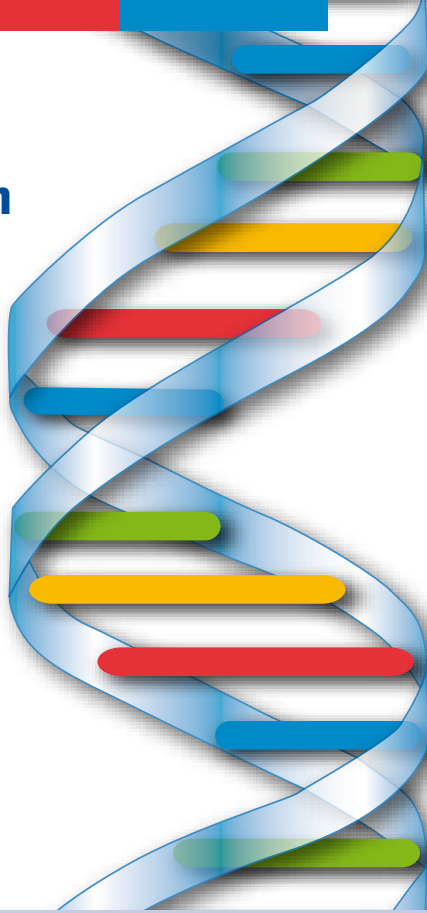


**Gentechnik
und Medizin**



Die gentechnische Herstellung von

Faktor VIII

für die Hämophilie-Therapie

Inhalt

Gentechnik und Biotechnologie: Schlüsseltechnologien für die Medizin	4
Grundlagen der Gentechnik	6
Gentechnische Herstellung von Faktor VIII	14
Produktion und Reinigung von rekombinantem Faktor VIII	17
FAQ – häufig gestellte Fragen	20
Glossar	22

Liebe Leserin, lieber Leser,

Sie halten diese Broschüre in den Händen, weil Sie mehr über den gentechnisch hergestellten Faktor VIII wissen wollen, den Sie oder Ihr Kind zur Therapie der Hämophilie A erhalten.

Ursprünglich wurde dieser Faktor VIII aus Spenderblut gewonnen. Heute enthalten moderne Präparate den so genannten rekombinanten Faktor VIII – dessen Herstellung Forscher bei der Natur abgeschaut haben. Sie bringen mit Hilfe der Gentechnik Kleinstlebewesen und sogar einzelne Zellen dazu, das lebenswichtige Medikament herzustellen.

In der Medizin kann die Gentechnik mittlerweile auf über zwei Jahrzehnte Erfahrung zurückblicken. Zwei Jahrzehnte, in denen diese Technologie für Patienten mit den unterschiedlichsten Erkrankungen zum Schlüssel für mehr Lebensqualität wurde.

Gute Verträglichkeit und vor allem hohe Sicherheit sind überzeugende Argumente für mittlerweile 600 gentechnisch hergestellte Medikamente.

Was ist Gentechnik? Und wie gelingt es den Forschern, Ihr Medikament, den Faktor VIII, mit Hilfe von Kleinstlebewesen herzustellen? Begleiten Sie uns in die Welt der Gentechnik – wir zeigen Ihnen hier, wie sie funktioniert. Beginnen wird die Broschüre mit einem kleinen Ausflug in die Biologie. Das grundlegende Wissen über Zellen und Gene wird es Ihnen leicht machen, die Herstellung von Faktor VIII zu verstehen. Am Schluss haben wir für Sie häufig gestellte Fragen zusammengestellt.

Wir wünschen Ihnen eine spannende und informative Lektüre.

Bayer HealthCare
Bayer Vital

Gentechnik und Biotechnologie: Schlüsseltechnologien für die Medizin

Wussten Sie, dass Kleinstlebewesen, so genannte Mikroorganismen wie Bakterien, vom Menschen schon lange genutzt werden? So ist die alkoholische Gärung, ohne die kein Bier oder Wein entstehen würde, beispielsweise schon seit über 5000 Jahren bekannt. Damals wusste natürlich noch niemand über die Hintergründe der Gärung Bescheid. Erst mit der Erfindung des Mikroskops konnten Wissenschaftler die kleinen Helfer, Hefezellen und Bakterien, sehen, deren Stoffwechselprozesse sie sich schon lange zu Nutze gemacht hatten. Diese Entdeckung war der Ausgangspunkt für eine rasante Entwicklung. Heute werden Mikroorganismen nicht nur zur Produktion von Lebensmitteln wie Käse und Brot, sondern sogar in Klärwerken zur Zersetzung schwer abbaubarer Stoffe verwendet. Im Nachhinein bezeichnete man diese Verfahren als die „klassische“ Biotechnologie, um sie von der heutigen, so genannten modernen Biotechnologie abzugrenzen. Diese nutzt die vielfältigen Möglichkeiten der Gentechnik.

Gentechnik – Erbinformationen nutzbar machen

Mit Hilfe der Gentechnik verbinden Forscher Erbinformationen – die so genannten **Gene** – ganz verschiedener Organismen, um diese zur Produktion wichtiger Wirkstoffe zu veranlassen. So kann ein Gen für einen therapeutischen Wirkstoff mit den Genen einer Bakterienzelle oder einer tierischen Zelle kombiniert werden. Das gelingt aber nur deshalb, weil alle Organismen die gleiche genetische Sprache haben. Gegenwärtig wird die Gentechnik in der Medizin hauptsächlich dafür eingesetzt, menschliche **Proteine** mit therapeutischer Wirkung als Arzneimittel herzustellen.

Gene = Träger der Erbinformation

Proteine = Eiweiße

Mit Biotechnologie und Gentechnik zum rekombinanten Faktor VIII

Die moderne Biotechnologie nutzt die Gentechnik und die klassische Biotechnologie, um therapeutische Wirkstoffe wie das Protein des Faktor VIII mit Hilfe von Kleinstlebewesen herzustellen. Dazu wird das Gen für das Protein in einen Mikroorganismus gebracht, den man gut im Labor züchten und vermehren kann, wie zum Beispiel Bakterien oder bestimmte tierische Zellen. Die fremde Erbinformation wird von dem neuen Organismus als eigene anerkannt. Da die genetische Sprache allgemein gültig ist, bemerkt die Zelle das „Kuckucksei“ nicht und produziert das fremde Protein. Im Gegensatz zur alkoholischen Gärung, bei der man sich die natürlich vorhandenen Eigenschaften der Mikroorganismen zu Nutze macht, kann heute mit Hilfe der Gentechnik ein Organismus direkt zur Herstellung von Medikamenten veranlasst werden.

Bei der gentechnischen Herstellung von Faktor VIII haben Forscher die menschliche Erbinformation für den Faktor VIII mit der Erbinformation einer tierischen Zelle kombiniert. Da Gene in diesem Fall miteinander kombiniert wurden, nennt man den gentechnisch hergestellten Faktor VIII „rekombinant“. Die tierische Zelle stellt dabei das menschliche Protein her: Sie funktioniert wie eine Proteinfabrik.

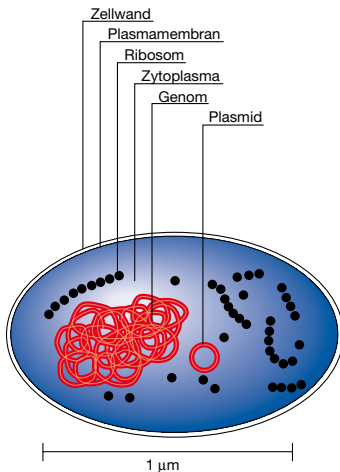
Grundlagen der Gentechnik

Die Zelle: die kleinste lebende Einheit

Wir Menschen sind von Millionen anderer Lebewesen umgeben: Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere. Obwohl sich alle in ihrem Aussehen und ihrer Gestalt sehr unterscheiden, haben wir einen gemeinsamen Grundbaustein: die Zelle. Die einfachsten Lebewesen sind Einzeller wie zum Beispiel Bakterien und bestehen aus nur einer Zelle. Menschen jedoch sind äußerst kompliziert aufgebaut, nicht weniger als 60 Milliarden Zellen sind daran beteiligt. Jede einzelne Zelle wiederum enthält die gesamte Erbinformation, die so genannte **DNA** (Desoxyribonucleinsäure).

DNA = Erbinformation

Bakterienzellen liefern Transportmoleküle für Gene



Bakterienzellen sind sehr einfach aufgebaut. Die jeweilige Zelle ist von einer *Zellwand* und einer Zellmembran umhüllt, in deren Inneren die DNA in Form eines Chromosoms vorliegt. Damit eine Zelle Proteine herstellen kann, braucht sie die *Ribosomen*. Sie sind die Fließbänder der Zelle, auf der ein Protein wie auf einem echten Band zusammengesetzt wird.

In vielen Bakterienzellen findet man zusätzlich einen kleinen Ring, der ebenfalls aus DNA besteht und als *Plasmid* bezeichnet wird. Plasmide sind unerlässliche Werkzeuge für einen Gentechniker.

Tierische und menschliche Zellen sind komplizierter aufgebaut

Tierische und menschliche Zellen haben einen gleichen Grundbauplan. Beide sind viel komplexer aufgebaut als die einfache Bakterienzelle, denn sie haben zusätzliche Bestandteile und ihre gesamte Erbinformation befindet sich auf verschiedenen Chromosomen im so genannten *Zellkern*, der Steuerzentrale der Zelle. Im Zellinneren befinden sich wie in den Bakterienzellen die *Ribosomen*, die auch hier die Proteine zusammensetzen. Einige fertige Proteine müssen nach den Ribosomen noch einen zusätzlichen Zellbestandteil passieren: den so genannten *Golgi-Apparat*. Dieser fungiert als eine Art Frankiermaschine, denn sobald das fertige Protein den Golgi-Apparat durchquert, wird es mit Zuckern versehen, die dem Transportsystem in der Zelle den genauen Zielort des Proteins angeben. Der Zucker auf Faktor VIII gibt dem Transportsystem zum Beispiel an, dass es in den Blutstrom entlassen werden muss.

Im Kasten sind die wichtigsten Bestandteile der Proteinfabrik aufgelistet. Auf den nächsten Seiten dreht sich alles um sie. Auch bei der Proteinfabrik gilt: Am Anfang steht das Wort. Die Wörter sind jedoch in einer Struktur verschlüsselt, der DNA, dem Bauplan jeden Lebens.

Die Proteinfabrik

Bakterienzelle	Tierische Zelle	Funktion bei d. Proteinherstellung
DNA frei und im Plasmid	DNA im Zellkern	Träger der Gene Kommandozentrale
Ribosomen	Ribosomen	Fließbänder
	Golgi-Apparat	Zuckerlieferant

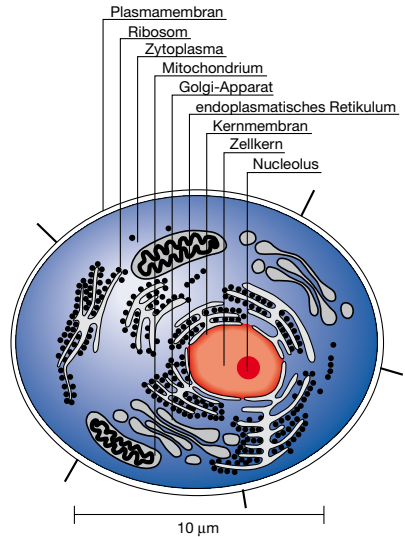


Abb 2: Tierzelle

Die DNA: Träger der Erbinformation

Nachdem die wichtige Rolle der Proteinfabrik geklärt ist, geht es nun darum, wie sie das gewünschte Protein herstellt. Ausgangspunkt für jedes Protein ist die DNA, die Erbinformation. Die DNA befindet sich beim Menschen auf insgesamt 46 Chromosomen, das sind kleine Knäuel von DNA, die im Zellkern liegen. Zwei der Chromosomen sind die Geschlechtschromosomen X und Y. Die Information für den Faktor VIII liegt auf dem X-Chromosom.

Die Erbinformation liegt auf einer Spirale

Die Struktur der DNA ist eine Doppelhelix. Rollt man die Doppelhelix in Gedanken auf, so wird klar, dass sie wie eine Strickleiter aus zwei Einzelsträngen besteht, die in der Mitte verbunden sind. Diese bilden das Rückgrat der DNA, an dem die so genannten **Nukleinsäuren** befestigt sind. Die Nukleinsäuren der zwei Einzelstränge sind paarweise kombiniert. Nur A und T (Adenin und Thymin) sowie G und C (Guanin und Cytosin) können sich gegenüberstehen.

Nukleinsäuren =
Bestandteile der
DNA

A – T – C – G : Die Morsezeichen des genetischen Alphabets

Die Sprache der DNA ist der genetische Code. Dieser dient dazu, die Information für ein Protein in einem kleinen Stück der DNA verschlüsselt aufzubewahren. Der genetische Code funktioniert ähnlich wie ein Morsecode: Die vier Basen A, T, G und C reichen, um das gesamte genetische Alphabet zu bilden. So wie beim Morsecode die Kombination von Punkten und Strichen einen Buchstaben unseres Alphabetes definieren, so kodieren jeweils drei Basen für einen Buchstaben des genetischen Alphabetes. Dieser trägt die Information für den kleinsten Teil eines

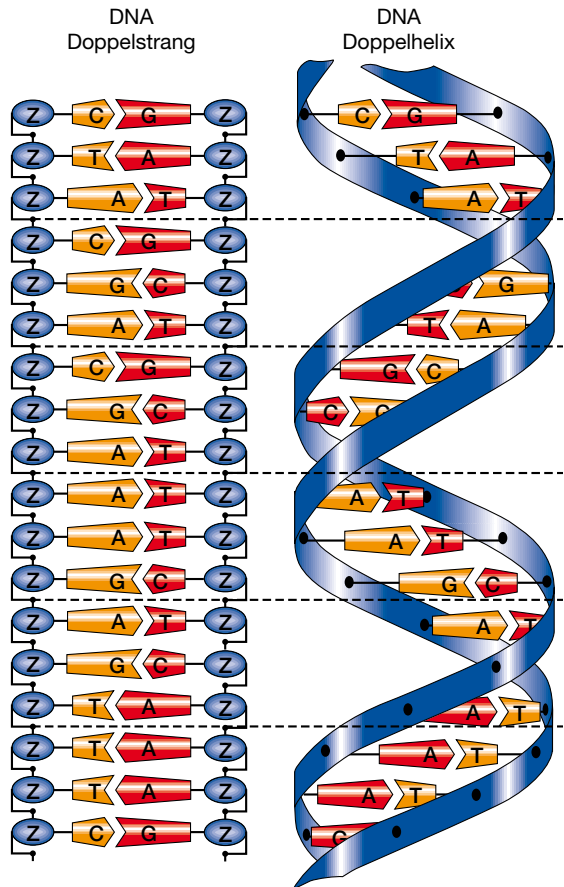
Proteins, die **Aminosäure**. Die drei Basen sind jeweils in einer ganz bestimmten Reihenfolge angeordnet. Beispielsweise kodiert die Kombination TCA die Aminosäure Serin. Insgesamt besitzt der genetische Code den Schlüssel für 20 verschiedene Aminosäuren und gibt an, welche Aminosäuren hintereinander angeordnet sind.

Aminosäure = kleinster Teil eines Proteins

Das genetische Alphabet gilt für alle Organismen: Eine genetische Information des Menschen kann also auch von Bakterien und umgekehrt verstanden werden. Nur deshalb kann Gentechnik funktionieren.

Das Gen: Der gesamte Code für ein Protein

Jeweils ein kleines Stück auf der DNA nennt man ein Gen. Ein Gen trägt die Information für ein Protein. Auf der einen Seite hat ein Gen ein Start-Signal, auf der anderen Seite des Gens liegt ein Stopp-Signal. Zwischen Start und Stopp liegen die Basen jeweils zu drei Basen, dem Triplet, zusammen, deren Anordnung die Reihenfolge der Aminosäuren im Protein angibt. Bei Bakterien kodiert jedes Triplet zwischen Start- und Stopp-Signal für eine Aminosäure, bei menschlichen und tierischen Genen ist das anders. Nicht jedes Triplet wird gebraucht. Vielmehr entsteht



Grundlagen der Gentechnik

das Protein z.B. bei Menschen nur aus einzelnen Abschnitten des Gens. Im Faktor VIII-Gen befinden sich zwischen Start- und Stopp-Signal nicht weniger als 186.000 Basen, aber nur Abschnitte von insgesamt ungefähr 9.000 Basen davon werden benötigt, um das Protein herzustellen. Die restlichen Abschnitte fallen weg. Diese 9.000 Basen kodieren dann die ungefähr 2.300 Aminosäuren des Faktor VIII-Proteins.

Die Proteinfabrik: vom Gen zum Protein

Die genetische Information für das Protein kann nicht direkt von der DNA zu den Ribosomen weitergegeben werden, deshalb muss eine Kopie des Gens erstellt werden. Dabei öffnet sich die DNA wie ein Reißverschluss und das jeweilige Gen wird von speziellen **Enzymen** kopiert. Die Kopie ähnelt der Struktur der DNA, besteht aber nur aus einem Einzelstrang. Diesen bezeichnet man als mRNA. Wie auf dem Gen befinden sich an den Enden ein Start- und ein Stopp-Signal.

Enzyme = Proteine,
die chemische
Reaktionen
beschleunigen

Ribosomen bauen Proteine zusammen

Die Kopie wird bei höheren Organismen wie bei uns Menschen zuerst aus dem Zellkern zu den Ribosomen gebracht. Wenn diese das Startsignal auf der mRNA-Kopie erkennen, binden sie an die Kopie und das Fließband startet. Auf dem Fließband werden die Triplets durch weitere Enzyme in Aminosäuren übersetzt und diese dann zum Protein zusammengebaut. Dazu besitzen die Ribosomen eine Art Adapter: Auf der einen Seite haben sie einen Stecker, der genau auf ein Triplet der mRNA-Kopie passt, auf der anderen Seite tragen sie die entsprechende Aminosäure. Die Enzyme der Ribosomen verbinden die Aminosäuren vom Startsignal bis zum Stoppsignal. Wenn eine Aminosäure mit ihrem Nachbarn verbunden ist, fällt

sie vom Ribosom ab. So wird die Kette aus Aminosäuren immer länger, bis die Ribosomen am Stoppsignal ankommen. Das Protein ist jetzt fertig.

Einige fertige Proteine müssen jedoch noch eine weitere Station durchqueren, den Golgi-Apparat, damit sie mit Zuckerresten ausgestattet werden. Auch Faktor VIII wird auf diese Weise mit Zuckern versehen.

Faktor VIII wird in Leberzellen hergestellt

Wenn jede Zelle die komplette Erbinformation hat, warum kann ein bestimmtes Protein dann nur in einem Zelltyp hergestellt werden? Am Beispiel von Faktor VIII wird dies deutlich – er kann nur von Leberzellen produziert werden. In den unterschiedlichen Zellarten, z. B. Haut-, Herz-, Nieren- oder Leberzellen, wird nur ein bestimmter Teil der Gene kopiert und in ein Protein umgeschrieben. Entscheidend ist hier, welche Aufgaben die Zelle im Körper übernimmt.

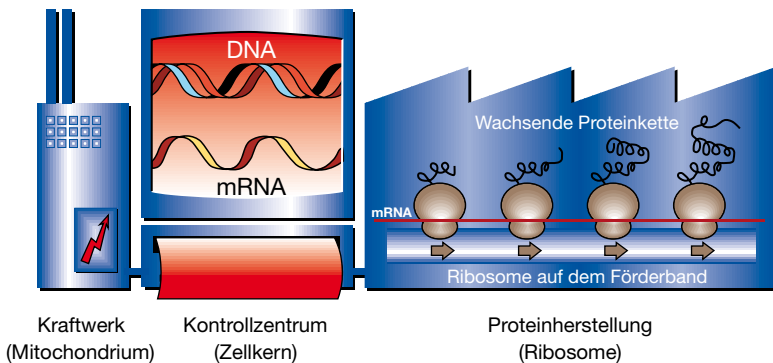


Abb. 4: Die »Proteinfabrik«

Grundlagen der Gentechnik

Proteine: Lebenswichtige Bau- und Funktionsstoffe

Proteine sind die lebenswichtigen Bau- und Funktionsstoffe unseres Körpers. Wie bereits erwähnt, enthält die DNA in einer Zelle die gesamte Information darüber, welche Proteine in einer bestimmten Zelle gebildet werden. Dies sind die Proteine, die die Zelle selber zum Leben braucht und solche, mit deren Hilfe die Zelle Energie produziert. Außerdem bildet eine Zelle aber auch Proteine, die mit ihrer speziellen Funktion im Organismus zusammenhängt. So produzieren Leberzellen den Faktor VIII, da ihre Aufgabe auch die Regelung der Blutgerinnung ist.

Wie vielseitig die Aufgaben von Proteinen im Körper sind, zeigt der nachfolgende Kasten:

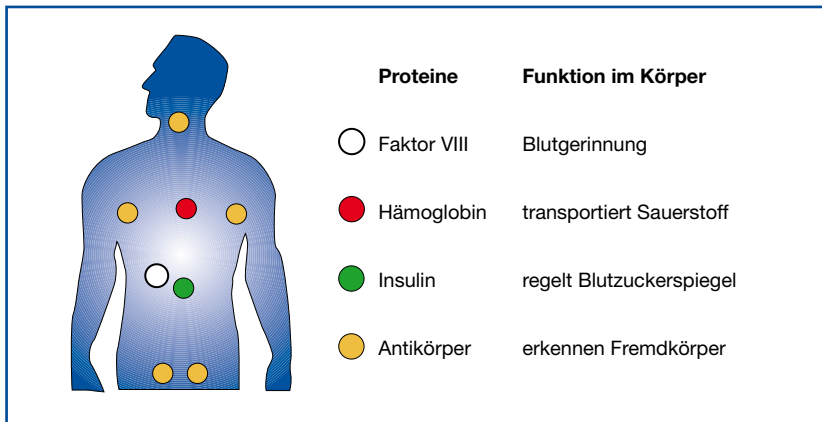


Abb. 5: Funktionen wichtiger Proteine

Hämophilie A: Wenn das Faktor VIII-Gen defekt ist

Wie bereits deutlich wurde, können nur Leberzellen Faktor VIII herstellen. Dieses Protein ist unerlässlich für die Blutgerinnung und wird von den Leberzellen in den Blutstrom gegeben, von wo es im Bedarfsfall zur Wunde gelangen kann.

Damit der Körper jedoch überhaupt ein Protein synthetisieren kann, braucht er das entsprechende Gen, welches die „Bauanleitung“ für das Protein enthält. Das Gen, das zur Herstellung von Faktor VIII benötigt wird, liegt auf dem X-Chromosom. Das X-Chromosom ist ein so genanntes Geschlechtschromosom. Frauen haben zwei davon und damit auch zwei Gene für Faktor VIII, während Männer je ein X- und ein Y-Chromosom haben und daher auch nur eine Kopie des Faktor VIII-Gens. Im Normalfall ist dies kein Problem, denn auch mit einem Gen kann der Bedarf von Faktor VIII umfassend gedeckt werden. Ist das Gen jedoch defekt, weil zum Beispiel einige Basen nicht richtig angeordnet sind oder fehlen, kann der Körper Faktor VIII nicht oder nicht in ausreichenden Mengen produzieren. Da sie nur ein Faktor VIII-Gen haben, sind Männer sehr viel häufiger von Hämophilie betroffen als Frauen, die immer noch ein zweites Faktor VIII-Gen „in Reserve“ haben.

Patienten, die Faktor VIII nicht ausreichend bilden können, brauchen eine spezielle Therapie, denn schon nach kleinen Verletzungen kann es ohne Gerinnungsfaktor zu schweren Blutungen kommen. 1984 gelang es Forschern, das menschliche Gen für den Faktor VIII zu isolieren. Einige Jahre später konnte Faktor VIII zu Therapiezwecken produziert und eingesetzt werden. Bis heute ist der Faktor VIII das größte und komplizierteste Protein, das gentechnisch hergestellt werden kann.

Gentechnische Herstellung von Faktor VIII

So funktioniert Gentechnik

Seit Ende der 80er Jahre nutzen Forscher die Gentechnik und die moderne Biotechnologie, um den Faktor VIII herzustellen. Das Faktor VIII-Gen wurde dazu aus dem menschlichen Erbgut isoliert, in einen anderen Organismus eingeschleust und dann von diesem zum Blutgerinnungsfaktor übersetzt.

Doch wie funktioniert das genau? Wie isolierten die Forscher ein Gen aus der DNA und wie kombinierten sie es? Die Forscher nahmen im übertragenen Sinn Schere und Klebstoff zur Hand. Dabei sind die „Scheren“ so genannte **Restriktionsenzyme** und die **Ligasen** der „Klebstoff“. Beides sind Enzyme, die ein Gen aus der gesamten DNA ausschneiden, aber auch in eine fremde DNA wieder einfügen können. Der Forscher brauchte jedoch noch ein Werkzeug: ein Transportmittel, welches das ausgeschnittene Gen wie ein trojanisches Pferd in die fremden Mikroorganismen oder tierischen Zellen bringt, damit diese das Protein herstellen. Diese Werkzeuge wurden ganz gezielt ausgewählt.

Restriktionsenzyme, Ligasen = „Werkzeuge“ der Gentechnik

Plasmide: Die trojanischen Pferde der Gentechnik

Bakterienzellen besitzen im Gegensatz zu tierischen Zellen häufig eine kleine, ringförmige DNA-Struktur, die man als **Plasmid** bezeichnet. Da das Plasmid leicht zu isolieren ist und in dieses fremde Gene eingebaut werden können, benutzt der Forscher das Plasmid zum so genannten Gentransfer. Dazu wird der Plasmidring mit den biologischen Scheren, den Restriktionsenzymen, aufgeschnitten und dann mit dem neuen Gen zusammengebracht. Nun kommt der biologische Klebstoff, die Ligase, zum Einsatz, welche die einzelnen Stücke zu einem größeren Plasmid zusammenbringt. Das Plasmid enthält nun das fremde Gen, das wie ein trojanisches Pferd in eine fremde Zelle

Plasmid = ringförmige DNA-Struktur

eingeschleust werden kann. Einige Zellen nehmen das Plasmid auf, bauen es in ihre Erbinformation ein und produzieren das gewünschte Protein.

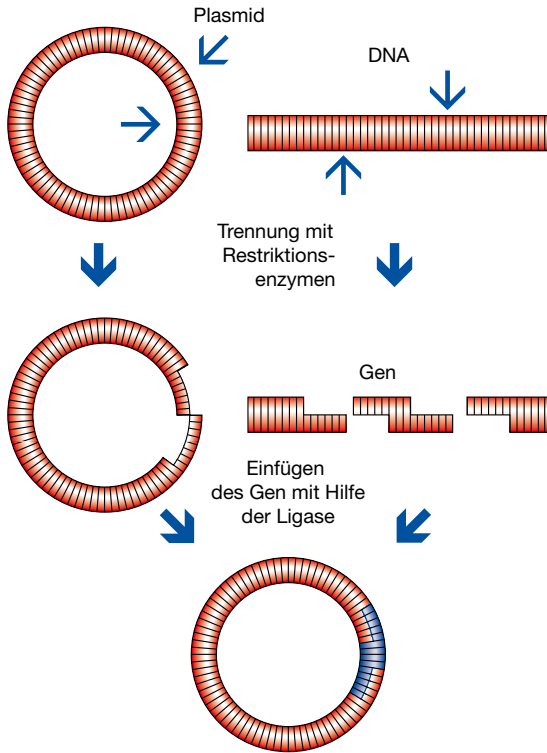


Abb. 6: Einfügen fremder DNA in ein Plasmid

Golgi-Apparat =
Bestandteil
tierischer Zellen

Sind Bakterienzellen oder tierische Zellen die bessere Proteinfabrik?

Welche Vorteile haben Bakterienzellen gegenüber pflanzlichen oder tierischen Zellen bei der Proteinproduktion? Bakterienzellen sind in der Handhabung relativ unkompliziert. Sie wachsen schnell und das Protein kann dadurch viel einfacher gewonnen werden. So wird Insulin beispielsweise schon seit über 20 Jahren mit Hilfe des Bakteriums *E. coli* in großen Mengen hergestellt.

Das gelingt jedoch nicht mit allen Proteinen: Faktor VIII kann z.B. nicht in Bakterienzellen produziert werden, da es auf seiner Oberfläche noch Zuckerreste trägt. Diese Zuckerreste können nur im **Golgi-Apparat** an das Protein geheftet werden. Da der Golgi-Apparat nicht in Bakterienzellen, jedoch in tierischen Zellen vorhanden ist, werden für die Herstellung für Faktor VIII z.B. Nierenzellen von Hamstern benutzt. Diese Zellen wurden bereits vor über 30 Jahren zum ersten Mal isoliert und eingefroren und werden seitdem von Forschern genutzt. Tierische Zellen sind jedoch sehr anspruchsvoll und erfordern einen hohen Arbeitsaufwand.

Zuerst isolierten Forscher aus menschlichen Zellen die DNA. Dann arbeiteten sie mit den bekannten Werkzeugen: Plasmid, Restriktionsenzym und Ligase. Sie schnitten das gewünschte Gen, das die Information für Faktor VIII liefert, mit den Restriktionsenzymen heraus. Auch aus dem Plasmid wurde ein Stück DNA entnommen. In einem kleinen Röhrchen brachte man dann das fremde Gen, Plasmid und Ligase zusammen. Die Ligase sorgte dafür, dass das fremde Gen in das Plasmid eingefügt wurde und stellte damit das Faktor VIII-Plasmid her. Das Plasmid wurde in die tierischen Zellen eingeschleust, die danach das Faktor VIII-Protein produzierten.

Produktion und Reinigung von rekombinantem Faktor VIII

Von der Zelle zum Medikament

Noch ist das Ziel nicht erreicht: Von der Produktionszelle, die den Faktor VIII herstellt, bis zum Medikament ist der Weg noch weit. Die Zelle muss vermehrt und das Protein gereinigt werden. Dazu sind viele Schritte nötig, die genau kontrolliert werden müssen.

Entwicklung von Produktionszellen

Bevor die Produktionszellen in riesigen Behältern im Nährmedium, den so genannten **Fermentern**, das erste Mal vermehrt wurden, wurden sie auf ihre Unbedenklichkeit geprüft. In aufwändigen Testverfahren, die international anerkannten Methoden und Richtlinien entsprechen, überprüften die Forscher die Sicherheit der Zellen. Die Tests haben gezeigt, dass die eingesetzten Hamsterzellen frei von Viren sind und damit höchsten Sicherheitsstandards genügen. Die Bedingungen werden ständig überprüft. Die Zellen vermehren sich in einer Nährflüssigkeit, die verschiedene Nährstoffe und Proteine, z. B. Humanalbumin enthält, unter streng kontrollierten Bedingungen.

Fermenter = Behälter zur Vermehrung von Zellen

Herstellung von reinem Faktor VIII

Im Nährmedium stellen die Zellen größere Mengen Faktor VIII her. Sie geben das Protein in das Nährmedium ab, in dem sich auch Fremdbestandteile aus den Zellen befinden. Bevor Faktor VIII als Medikament eingesetzt werden kann, muss er von diesem Gemisch gereinigt werden. Dafür wurde ein maßgeschneidertes Verfahren entwickelt. Das Verfahren trennt diese Verunreinigungen in mehreren Arbeitsschritten von dem Faktor VIII-Protein ab. Nach und nach wird der Faktor VIII immer sauberer. Die vielfältigen Reinigungsschritte garantieren einen hochreinen Faktor VIII.

Produktion und Reinigung von rekombinantem Faktor VIII

Konzentration und Sterilisation für kleine Injektionsvolumina

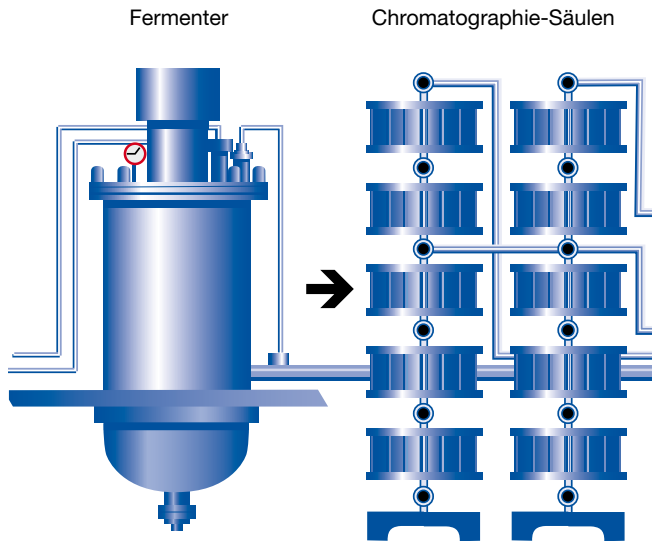


Abb. 7: Herstellung und Reinigung von Faktor VIII

Der gereinigte Faktor VIII wird vielfach höher konzentriert als er im Blutplasma vorkommt. Deshalb muss der Patient nur ein geringes Volumen spritzen. Damit das Protein länger aufbewahrt werden kann, wird es steril filtriert und zu Pulver verarbeitet. Da das Protein sehr empfindlich ist, braucht es einen stabilisierenden Hilfsstoff, um in seiner aktiven Form erhalten zu bleiben. Heute wird z. B. der Zucker Saccharose verwendet.

Ein langer Weg bis zur Zulassung von Faktor VIII

Bevor der gereinigte Faktor VIII überhaupt zugelassen wurde und als Medikament erhältlich war, wurde er auf seine Verträglichkeit untersucht. Dazu waren zahlreiche mehrjährige Studien nötig. Darin wurde gezeigt, dass der rekombi-

nante Faktor VIII in seiner Struktur und Zusammensetzung nicht nur so aussieht wie der menschliche Faktor VIII, sondern auch so wirkt. Die Studien zeigten, dass gentechnisch hergestellter Faktor VIII wirksam und verträglich ist. Erst nach diesen Ergebnissen wurde Faktor VIII als Medikament zugelassen.

Rekombinanter Faktor VIII – Qualität ist oberstes Ziel

Gentechnisch hergestellter Faktor VIII ist seit den 90er Jahren zugelassen und seither ist das Reinigungsverfahren ständig verbessert worden. Jetzt ersetzt z.B. Saccharose das ursprünglich verwendete Albumin. Der Verzicht auf Albumin bei der Reinigung und Endformulierung schaltet das theoretische Risiko einer Virusinfektion oder einer Allergie nahezu komplett aus. Zudem wurde die Handhabung immer weiter vereinfacht.

Gentechnische Methoden gewinnen immer mehr an Bedeutung

Faktor VIII ist nur ein Beispiel für eine Reihe therapeutisch wichtiger Proteine, die mit der Gentechnik gewonnen werden können. Experten schätzen, dass in Zukunft immer mehr Medikamente mit Hilfe der Gentechnik entwickelt werden. Schon seit langem ist eine Therapie mit gentechnisch hergestelltem Insulin für Diabetiker die Normalität.

Auch für Patienten mit Hämophilie A hat das gentechnisch hergestellte Protein viele Vorteile: Höhere Verträglichkeit, ein Höchstmaß an Sicherheit und Verfügbarkeit.

Damit endet unser Ausflug in die Welt der Gentechnik. Sollten Sie noch Fragen haben, so schauen Sie einfach auf die nächste Seite. Hier haben wir für Sie häufig gestellte Fragen zu diesem Thema zusammengefasst.

FAQ – häufig gestellte Fragen

Ist rekombinanter Faktor VIII sicherer als Faktor VIII aus Spenderblut?

- Bislang gab es keine einzige Infektion mit gentechnisch hergestelltem Faktor VIII. Der Vorteil der gentechnischen Herstellung ist, dass das Protein in einer Zellkultur entsteht. Aus Spenderblut gewonnener Faktor dagegen muss aus unzähligen Blutspenden gewonnen werden, was das Infektionsrisiko erhöht. Außerdem wird bei den neuen Präparaten auf den Zusatz von Albumin bei der Reinigung und im Endprodukt verzichtet.

Ist der rekombinante Faktor VIII gut verträglich und wirksam?

- Der rekombinante Faktor VIII ist sehr rein und enthält somit keine Proteine mehr zur Stabilisierung, denn Albumin wird z.B. durch den Zucker Saccharose ersetzt. Das macht ihn sehr gut verträglich. Die Saccharose stabilisiert den Faktor aber ebenso gut und erhält seine Struktur. So ist der rekombinante Faktor genau so wirksam wie Faktor VIII aus Spenderblut, wie langjährige klinische Studien und der tägliche Einsatz bei tausenden Patienten seit der Zulassung gezeigt haben.

Was ist der Unterschied zwischen Gentherapie und Gentechnik?

- Gentechnik ist der Überbegriff für das Verfahren, bei dem Gene verschiedener Organismen neu kombiniert werden. Bei der Gentherapie sollen defekte Gene im Chromosom durch funktionsfähige ersetzt werden. In diesem Fall würde einem Hämophilie-Kranken das Faktor VIII-Gen eingepflanzt und sein Körper könnte das Protein wie ein Gesunder herstellen. Die Gentherapie ist heute jedoch noch nicht ausgereift. Die Forschungen in dieser Richtung laufen auf Hochtouren, um den Patienten diese Therapie in Zukunft zu ermöglichen.

Werden bei der Produktion von rekombinatem Faktor VIII Stammzellen eingesetzt?

- Nein, Stammzellen werden zur Produktion nicht benötigt.

Quellen: Stryer, Lubert: Biochemie (2003)
Gentechnik in der Pharmaforschung – Fortschritt und Verantwortung (Bayer AG 1995)
Gellissen, Gerd: Gene Technology (Papst, 1996)

Glossar

Aminosäure

Grundbaustein jedes Proteins. Es gibt in Proteinen 20 verschiedene Aminosäuren. Ihre Anordnung bestimmt die Struktur und Funktion des Proteins.

Biotechnologie

Technologie, die den Stoffwechsel von Mikroorganismen und Zellen nutzt, um Produkte wie Alkohol, Wein oder sogar Proteine herzustellen.

Chromatographie

Eine Methode, um Bestandteile in einem biologischen oder chemischen Gemisch zu trennen. Sie wird angewendet, um Proteine gezielt aus einem Gemisch abzutrennen.

DNA

DNA ist die Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure. Sie enthält die gesamte Erbinformation eines Organismus. Aufgebaut ist sie wie eine Strickleiter, deren Seitenstränge aus Zuckern und Phosphaten bestehen und an denen die Nukleinsäuren Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin befestigt sind.

Doppelhelix

Die Raumstruktur des DNA-Moleküls.

E. coli (Escherichia coli)

Ein Bakterium, das im menschlichen Darm lebt. Es wird sehr oft als Produktionszelle für die gentechnische Herstellung von Proteinen genutzt, beispielsweise für Insulin.

Endoplasmatisches Retikulum

System von Kanälen in den Zellen eukaryotischer Organismen. Eiweiße, die aus der Zelle heraus transportiert werden sollen, kommen zunächst in das Endoplasmatische Retikulum.

Enzyme

Enzyme sind Proteine, die chemische Reaktionen beschleunigen. Ohne diese würden viele Reaktionen im Körper gar nicht oder nur sehr langsam ablaufen.

Eukaryot

Ein Organismus, dessen Zellen einen Zellkern mit Erbinformation enthalten, z.B. Tiere und Pflanzen. Im Gegensatz dazu liegt bei den Prokaryoten wie Bakterien das Erbgut frei im Zytoplasma vor.

Faktor VIII

Ein Protein, das für die Blutgerinnung benötigt wird. Wird das Protein vom Körper nicht hergestellt, so liegt Hämophilie A vor. Wunden hören nur langsam zu bluten auf.

Fermenter

Ein Behälter, in dem Mikroorganismen und Zellen unter kontrollierten Bedingungen wachsen und Proteine produzieren.

Gen

Ein definiertes Stück auf der DNA, das die Information für ein Protein enthält.

Gentechnologie (Gentechnik)

Eine Methode, mit der Gene identifiziert, isoliert, analysiert und auch gezielt in andere Organismen eingebaut werden.

Genetischer Code

Die Sprache der Gene. Eine Kombination von drei Basen der DNA bestimmt eine spezifische Aminosäure eines Proteins.

Genom

Die Gesamtheit aller genetischen Informationen eines Organismus.

Golgi-Apparat

Befindet sich im Inneren der Zelle von höheren Organismen, nicht aber in Bakterien-

zellen. Hier werden Proteine mit den Zuckermolekülen verbunden. Alle Proteine, die nicht in der Zelle bleiben, müssen diesen Apparat passieren.

Hämophilie A

Eine Gerinnungsstörung, die durch das Fehlen von funktionstüchtigem Blutgerinnungsfaktor VIII verursacht wird. Ursache ist ein defektes Gen auf dem X-Chromosom.

Kernmembran

Auch Kernhülle genannt, umschließt den Zellkern einer eukariotischen Zelle und grenzt den Kern vom umgebenden Zytoplasma ab. Durch die Poren in der Kernmembran kann Stoffaustausch zwischen Kern- und Zytoplasma erfolgen.

Ligase

Der biologische Klebstoff. Dieses Enzym bringt DNA-Stücke wieder zusammen

Mikroorganismen

Organismen, die nur unter dem Mikroskop gesehen werden können.

Mitochondrium

Eine Struktur einer eukaryotischen Zelle, die die notwendige Energie für zelluläre Prozesse liefert. Normalerweise enthalten solche Zellen viele Mitochondrien.

Nucleolus

Rundliche Struktur innerhalb des Zellkerns, in denen besondere DNA-Abschnitte liegen.

Plasmamembran

Auch als Zellmembran bezeichnete Doppelschicht aus Lipiden (= Fetten) und Proteinen (= Eiweißen), die die Zelle umgibt.

Plasmid

Kleines ringförmiges DNA-Molekül, das

hauptsächlich in Mikroorganismen vorkommt. Mit einem Plasmid kann man fremde Gene in einen anderen Organismus bringen.

Produktionszelle

Zelle, die ausgewählt wird für die Herstellung eines Proteins.

Protein

Kette von Aminosäuren, die in einer ganz bestimmten Sequenz angeordnet sind, die ihre Form und Funktion definiert. Sie haben vielfältige Funktionen im Körper. Beispiele sind Insulin und Faktor VIII.

Restriktionsenzyme

Biologischen Scheren (Enzyme), die an spezifische Stellen der DNA binden und sie bei dieser Sequenz schneiden.

Ribosom

Struktur in der Zelle, an der die RNA in Proteine umgeschrieben wird. Die Fließbänder der Zelle.

Zellkern

Struktur in Zellen eukaryotischer Organismen, die die Erbinformation (DNA) enthält.

Zellmembran

Die Oberfläche einer Zelle, eine Art Haut. Sie grenzt die Zelle und ihre Bestandteile gegen ihre Umwelt ab.

Zellwand

Die feste Hülle, die Bakterien- und Pflanzenzellen umgibt. Die Zellwand umgibt die Zellmembran.

Zytoplasma

Flüssige oder gelartige Substanz innerhalb der Zellmembran – im Zytoplasma finden die meisten Stoffwechsel-Reaktionen statt.

Hämophilie A-Therapie ist

VERTRAUENS-Sache

Ein Service von



Bayer HealthCare

Bayer Vital